

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 2 月 21 日 (21.02.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/14325 A1

(51) 国際特許分類: C07D 499/18, 499/87
// 499/86, A61K 31/431, A61P 31/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/06895

(22) 国際出願日: 2001 年 8 月 10 日 (10.08.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-244288 2000 年 8 月 11 日 (11.08.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大塚化学株式会社 (OTSUKA CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒540-0021 大阪府大阪市中央区大手通3丁目2番27号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 島林昭

裕 (SHIMABAYASHI, Akihiro) [JP/JP]; 河原 一郎 (KAWAHARA, Ichiro) [JP/JP]; 〒771-0193 徳島県徳島市川内町加賀須野463 大塚化学株式会社 徳島研究所内 Tokushima (JP).

(74) 代理人: 三枝英二, 外 (SAEGUSA, Eiji et al.); 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町1-7-1 北浜TNKビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): CA, CN, IN, KR, US.

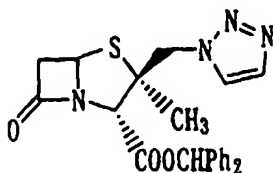
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: CRYSTALS OF PENICILLIN AND PROCESS FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) 発明の名称: ペニシリン結晶及びその製造法



(2)

wherein Ph is phenyl.

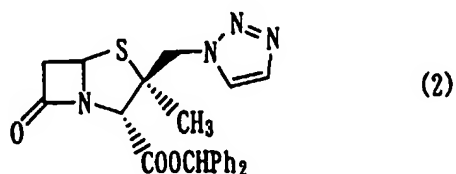
(57) Abstract: Stable crystals of diphenylmethyl 2-methyl-2-triazolyl-methylpenam-3-carboxylate, which cause substantially no decomposition or deterioration even after allowing to stand at room temperature for one year. The crystals are produced by concentrating a solution of diphenylmethyl 2-methyl-2-triazolyl-methylpenam-3-carboxylate of formula (2), diluting the resulting concentrate with an acetic ester, and mixing the obtained dilution with hexane or a hexane/acetic ester mixture to crystallize diphenylmethyl 2-methyl-2-triazolylmethyl-penam-3-carboxylate

[続き有]

BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約:

本発明の結晶は、室温で1年間放置した場合でも、分解及び変質を実質的に起こさず安定である2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル結晶である。本発明の結晶は、式(2)



〔式中、Phはフェニル基を示す。〕

で表される2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステルを含む溶液を濃縮し、濃縮液を酢酸エステル類で希釈し、この希釈液をヘキサン類又はヘキサン類と酢酸エステル類とからなる溶媒と混合して、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステルを晶析させることにより製造される。

明 細 書

ペニシリン結晶及びその製造法

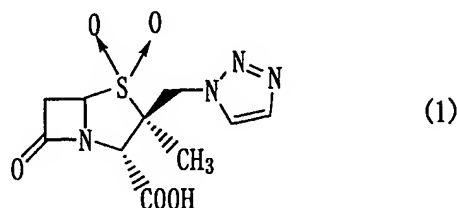
技 術 分 野

本発明は、ペニシリン結晶及びその製造法に関する。更に詳しくは、本発明は、
5 2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチル
エステルの結晶及びその製造法に関する。

背 景 技 術

2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチル
エステル（以下「TMPB」という場合がある）は、式（1）

10



で表されるタゾバクタムを合成するための中間体として有用な化合物である。

15 タゾバクタムは、それ自体の抗菌活性が極めて弱く、単独では抗菌剤として使用
されることはないが、細菌が産出する各種のβ-ラクタマーゼと不可逆的に結
合し、β-ラクタマーゼの活性を阻害する作用を有している。このため、タゾバ
クタムは、β-ラクタマーゼによって不活性化される既存の各種抗菌剤と併用さ
れ、β-ラクタマーゼ産生菌に対しても該各種抗菌剤本来の抗菌作用を発揮させ
20 ることができる（最新抗生物質要覧、第10版、酒井克治著、第113頁）。

タゾバクタムは、3位に1, 2, 3-トリアゾリルメチル基を有する化学構造
の化合物であり、合成の際には、TMPB、2-メチル-2-トリアゾリルメチル
ペナム-3-カルボン酸p-ニトロベンジルエステル等の合成中間体を経由す
ることが不可欠である。とりわけTMPBを用いると、工業的に簡易且つ安価な
25 方法により、高純度のタゾバクタムを高収率で得ることができる。

従来、TMPBは、例えば、特公平7-121949号公報に記載の方法に従
い、2-クロロメチル-2-メチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエ
ステルと1, 2, 3-トリアゾールとを塩基の存在下溶媒中にて反応させた後、
溶媒を留去し、塩化メチレンで抽出し、塩化メチレンを留去し、必要に応じて得

られる残渣をシリカゲルカラム等を用いたクロマトグラフィーに付することにより製造されている。ここで、溶媒としては、アセトン、アセトニトリル等の有機溶媒又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が使用されている。

しかしながら、該公報に記載の方法で得られるTMPBを含む固形物は、その分子内に求核反応性を有する1, 2, 3-トリアゾール骨格を有することから不安定であり、例えば室温で保管すると自己分解を起して品質が著しく低下するという欠点がある。通常、医薬品の中間体には、長期間に亘って高純度を維持し、常温保存等の温和且つ経済的な条件下で分解、変質等を起すことなく、安定に取扱いできることが望まれている。そのため、上記方法で得られるTMPB含有固形物は、医薬品中間体としては好ましくない。

また、特開平8-53462号公報、特にその実施例3は、2-メチル-2-アミノメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステルと2, 2-ジクロロアセトアルデヒド-p-トルエンスルホニルヒドラゾンとを室温下にメタノール中で反応させ、反応混合物を濃縮し、残渣を塩化メチレンに溶解して濾過し、濾液を濃縮し、残渣を酢酸エチルとn-ヘキサンとの混合溶媒(1:1)で結晶化することにより、TMPBが87%の収率で得られることを開示している。

しかしながら、このような方法で得られるTMPBは、明確なX線粉末回折パターンを有しておらず、アモルファス粉末である。このTMPBアモルファス粉末は、上記TMPB含有固形物と同様に不安定であり、室温(例えば、5~35℃)で長期間保存すると分解して品質低下を起こすという欠点を有している。

発 明 の 開 示

本発明の一つの目的は、安定性に優れ、室温で長期間保存しても分解して品質低下を起す虞れのないTMPB物質を提供することである。

本発明の他の一つの目的は、安定性に優れ、室温で長期間保存しても分解して品質低下を起す虞れのないTMPB物質の製造方法を提供することである。

本発明者は、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、従来のTMPB含有固形物及びアモルファス粉末とは異なった特性を有する、TMPBの結晶を得ることに成功し、ここに本発明を完成するに至った。

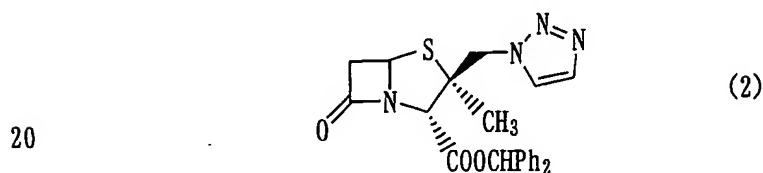
本発明によれば、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で

得られるX線粉末回折パターンで下記格子面間隔にピークを有することを特徴とするTMPBの結晶（以下この結晶を「ペニシリン結晶」という）が提供される。

d（格子面間隔）

	9. 0 2 6 ~ 9. 9 7 7
5	7. 1 9 2 ~ 7. 9 4 9
	6. 0 5 6 ~ 6. 6 9 4
	4. 8 1 0 ~ 5. 3 1 7
	4. 6 6 2 ~ 5. 1 5 3
	4. 5 0 9 ~ 4. 9 8 4
10	4. 1 9 3 ~ 4. 6 3 5
	4. 1 2 0 ~ 4. 5 5 4
	4. 0 4 3 ~ 4. 4 4 7
	3. 8 0 1 ~ 4. 2 0 1
	3. 6 0 2 ~ 3. 9 8 1
15	3. 4 2 1 ~ 3. 7 8 1
	3. 0 3 1 ~ 3. 3 5 0

本発明によれば、式（2）



〔式中、Phはフェニル基を示す。〕

で表されるTMPBを含む溶液を濃縮し、濃縮液を酢酸エステル類で希釈し、この希釈液をヘキサン類又はヘキサン類と酢酸エステル類とからなる溶媒と混合して、TMPBを晶析させることを特徴とするペニシリン結晶の製造法が提供される。

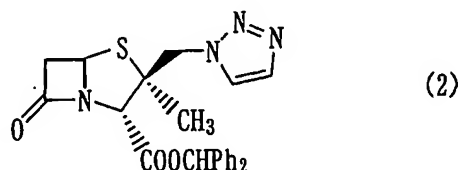
本発明のペニシリン結晶は、結晶分子内に求核反応性を有する1, 2, 3-トリアゾール骨格を有しているにも拘わらず、1年以上の長期間にわたって室温で保存しても、分解や変質等を起すことなく安定であり、高純度、例えば90%以

上（特に 95 % 以上）を維持し得る。そのため、本発明のペニシリン結晶は、タゾバクタム等の医薬品の合成中間体として極めて有用である。

本発明のペニシリン結晶を用いれば、純度 99.9 % 以上のタゾバクタムを 91 % 以上の高収率で製造することができる。

5 本発明の TMPB

本発明の TMPB は、式 (2)



10

〔式中、Ph は前記に同じ。〕

で表される。

本発明のペニシリン結晶は、TMPB の結晶から構成され、上記に示す X 線粉末回折スペクトルのピークを有するものであるが、その一例としては、下記に示

15 す X 線粉末回折スペクトルを有するものを挙げることができる。

	d (格子面間隔)	相対強度 (I / I ₀)
	9.026 ~ 9.977	1.00
	7.192 ~ 7.949	0.32 ~ 0.47
	6.056 ~ 6.694	0.10 ~ 0.16
20	4.810 ~ 5.317	0.46 ~ 0.55
	4.662 ~ 5.153	0.10 ~ 0.19
	4.509 ~ 4.984	0.35 ~ 0.65
	4.193 ~ 4.635	0.20 ~ 0.22
	4.120 ~ 4.554	0.19 ~ 0.25
25	4.043 ~ 4.447	0.19 ~ 0.31
	3.801 ~ 4.201	0.13 ~ 0.19
	3.602 ~ 3.981	0.05 ~ 0.07
	3.421 ~ 3.781	0.11 ~ 0.17
	1.031 ~ 3.350	0.06 ~ 0.09

本発明において、X線粉末回折スペクトルの測定は、株式会社リガク製の RINT2000/PCを用いて行った。

本発明のTMPBの製造方法

本発明のペニシリン結晶は、TMPBを含む溶液を濃縮し、濃縮液を酢酸エステル類で希釈し、この希釈液をヘキサン類又はヘキサン類と酢酸エステル類とを含む溶媒と混合することにより製造できる。

TMPBを含む溶液は、例えば、特公平7-121949号公報等に記載の公知の方法に従って調製できる。例えば、2-ハロメチル-2-メチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメタンエステルと1, 2, 3-トリアゾールとを溶媒中に反応させた反応溶液を本発明のTMPBを含む溶液として使用してもよいし、或いは上記反応溶液から溶媒を留去し、得られる残渣を塩化メチレン、アセトン、アセトニトリル等の適当な溶媒に溶解した溶液を本発明のTMPBを含む溶液として使用してもよい。

TMPB溶液中のTMPB含有量は、特に制限がなく、広い範囲内から適宜選択することができ、通常約0.5～約15重量%、好ましくは約3～約10重量%である。

2-ハロメチル-2-メチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメタンエステルと1, 2, 3-トリアゾールとを反応させるに当たり、1, 2, 3-トリアゾールの使用量は、2-ハロメチル-2-メチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメタンエステル1モルに対して通常約1～約40倍モル当量、好ましくは約15～約35倍モル当量とすればよい。反応溶媒としては、塩化メチレン、アセトン、アセトニトリル等の有機溶媒又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒が使用される。反応溶媒の使用量は特に制限されず、上記2種類の原料化合物を容易に溶解でき且つ反応に支障をきたさない量を適宜選択すればよい。

この反応の反応系に、塩基を存在させてもよい。塩基としては公知のものを広く使用でき、例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸バリウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩；炭酸銀、炭酸銅等の銅族金属炭酸塩；酸化銅、酸化銀等の銅族金属酸化物；酸化マグネシウム、酸化カルシウム、酸化バリウム等のアルカリ土類金属酸化物；酸化亜鉛、

- 酸化水銀等の亜鉛族金属酸化物；酸化アルミニウム、酸化タリウム等のアルミニウム族金属酸化物；シリカゲル；酸化錫、酸化鉛等の炭素族金属酸化物；酸化鉄、酸化コバルト、酸化ニッケル等の鉄族金属酸化物；水酸化銅、水酸化銀等の銅族金属水酸化物；ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の
- 5 有機アミン；陰イオン交換樹脂等を挙げることができる。これら塩基は1種を単独で使用でき又は必要に応じて2種以上を併用できる。

塩基の使用量は特に制限されないが、2-ハロメチル-2-メチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメタンエステルに対して、通常約0.5～約2当量程度、好ましくは約0.6～約1.8当量とすればよい。

- 10 上記反応は、通常約0～約60℃、好ましくは室温～約40℃の温度下に行われ、一般に約0.5～約20時間、好ましくは約2～約15時間で反応は終了する。

- TMPBを含む溶液の濃縮は、通常該TMPB含有溶液の液量が濃縮前の約1/5～約1/2になるまで行えばよい。濃縮方法は特に制限されず公知の方法が採用でき、例えば、約25～約80kPaの減圧下に濃縮すればよい。
- 15

次いで、TMPB含有溶液の濃縮液（以下単に「濃縮液」という）に酢酸エステル類を加え、希釈液を得る。この時、後の工程の操作を簡便化する目的で、酢酸エステル類と共に他の溶媒を添加してもよい。

- 酢酸エステル類としては公知のものを使用でき、例えば、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等の炭素数1～4のアルコール類と酢酸とのエステル類等を挙げることができる。これらの中でも、酢酸エチルが好ましい。酢酸エステル類は1種を単独で使用でき、また2種以上を併用できる。酢酸エステル類の使用量は特に制限されないが、濃縮液中に残存する有機溶媒100容量に対し、通常約40～約240容量程度、好ましくは約50～約150容量程度とすればよい。
- 20
- 25

酢酸エステル類と共に添加する他の溶媒は、特に制限はないが、濃縮液中に残存する溶媒と同じ溶媒であることが好ましい。酢酸エステル類と共に他の溶媒を添加する場合、濃縮液中の残存溶媒と添加する他の溶媒との合計量100容量に対し、前記と同じ体積割合の酢酸エステル類を使用すればよい。

なお、後の晶析工程での晶析率を向上させ、目的物である本発明ペニシリン結晶の収量を更に増加させるために、希釈液を繰り返し濃縮及び希釈してもよい。濃縮は前記と同様に行えばよい。2度目以降の希釈は、濃縮液に酢酸エステル類及び必要に応じて他の溶媒（例えば、塩化メチレン、アセトン、アセト
5 ニトリル等）を添加することにより行われる。その際、濃縮液中には通常酢酸エステル類とそれ以外の溶媒とが残存している点に留意し、得られる希釈液中に、他の溶媒100容量に対して酢酸エステル類約100～約800容量、好ましくは約200～約600容量が含まれるように、酢酸エステル類等を添加すればよい。希釈液中の酢酸エステル類及び酢酸エステル類以外の溶媒の割合
10 は、ガスクロマトグラフィー等の分析装置を用いる分析により、決定することができる。

このようにして得られる希釈液をヘキサン類又はヘキサン類と酢酸エステル類とからなる溶媒と混合することにより、本発明のTMPB結晶からなるペニシリン結晶が晶析する。ヘキサン類としては公知のものを使用でき、例えば、
15 n-ヘキサン、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン等を挙げることができる。これらの中でも、n-ヘキサンが好ましい。酢酸エステル類としては前記と同様のものが使用できる。酢酸エステル類としては、酢酸エチルが好ましい。ヘキサン類及び酢酸エステル類はそれぞれ1種を単独で使用でき又は2種以上併用できる。

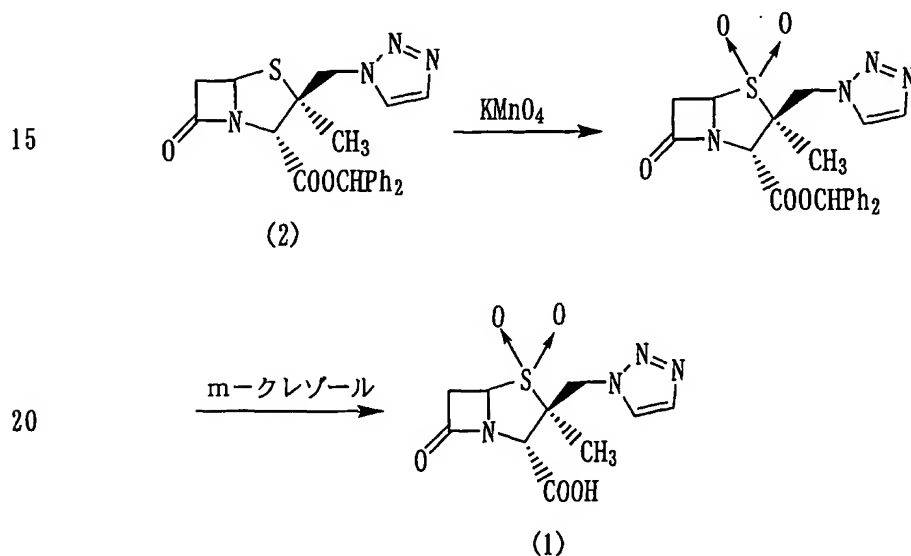
20 ヘキサン類及び酢酸エステル類の使用量は特に制限されず、広い範囲から適宜選択すればよいが、ヘキサン類は、希釈液中の酢酸エステル類以外の溶媒100容量に対して通常約100～約500容量、好ましくは約150～約300容量添加すればよい。酢酸エステル類は、希釈液中の酢酸エステル類以外の溶媒100に対して、通常約100～約800容量、好ましくは約200
25 ～約600容量添加すればよい。希釈液中の酢酸エステル類及び酢酸エステル類以外の溶媒の割合は、ガスクロマトグラフィー等の分析装置を用いる分析により、決定することができる。

晶析の際の温度条件は特に制限されないが、晶析率を向上させ、ひいては本発明のペニシリン結晶の収量を増加させることを考慮すると、通常約20℃以

上、好ましくは約 22 ～ 約 40℃ で晶析を行うのがよい。

- 晶析する TMPB 結晶は、例えば、濾過、有機溶媒による洗浄、減圧乾燥等の公知の分離手段に従って、混合物中から容易に単離精製できる。有機溶媒による洗浄に使用される有機溶媒としては、例えば、上記酢酸エステル類、上記ヘキサン類、これらの混合溶媒等を挙げることができる。酢酸エステル類とヘキサン類とを混合する場合、その混合比は特に制限されない。酢酸エステル類に対するヘキサン類の混合割合は、通常、容積比で約 1 / 10 ～ 約 2 倍である。ほぼ同容積酢酸エステル類とヘキサン類とを混合するのが好ましい。減圧乾燥は、約 25 ～ 約 40℃ の温度下及び約 30 ～ 約 0.1 kPa の減圧下に行われる。
- 10 本発明のペニシリン結晶は、下記反応式に示す方法等の公知の方法に従って、 β -ラクタマーゼ阻害剤であるタゾバクタムに導くことができる。

反応式



〔式中 Ph は上記に同じ。〕

発明を実施するための最良の形態

- 25 以下に実施例を掲げて本発明をより一層明らかにするが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

実施例 1

1 リットルのナス型フラスコに、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル約 15 g を含む塩化メチレン溶

液 300 ml を入れ、減圧下に濃縮を行った。濃縮により留去された塩化メチレンは、 $-10 \sim -20^{\circ}\text{C}$ の冷媒を還流させたコンデンサ内を通して液体として回収し、回収液体量が約 210 ml になった時点で、酢酸エチル 43 ml を添加した。更に、回収される有機溶媒の液量が約 60 ml に達するまで濃縮を

5 続けた。

この濃縮液をガスクロマトグラフィーで分析し、塩化メチレン量が 10 ml、酢酸エチル量が 40 ml となるように塩化メチレン及び酢酸エチルを添加した。

この希釈液に、その液温を 22°C 以上に保持しながら n-ヘキサン 24 ml を添加することにより、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カ

10 ルボン酸ジフェニルメチルエステルの結晶が析出した。

この析出物を加圧下に濾取し、酢酸エチル/n-ヘキサン（体積比 50 : 50）の混合溶剤 40 ml にて洗浄し、約 40°C で減圧乾燥を行い、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステルの結晶 9.5 g を製造した。HPLC を用いて測定した結晶の純度は、96% であ

15 った。

この結晶について、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られる X 線粉末回折パターンを測定したところ、下記の格子面間隔に強いピークを有していた。

	d (格子面間隔)	相対強度 (I / I ₀)
20	9.5016	1.00
	7.5703	0.42
	6.3749	0.14
	5.0635	0.52
	4.9078	0.16
25	4.7462	0.45
	4.4140	0.21
	4.3372	0.23
	4.2348	0.27
	4.0010	0.17

10

3. 7 9 2 1	0. 0 6
3. 6 0 1 4	0. 1 5
3. 1 9 0 7	0. 0 8

得られる結晶の¹H-NMRスペクトルは、以下の通りである。

5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1. 2 2 (s, 3H)、3. 1 8 (d, J=16 Hz, 1H)、
3. 6 8 (dd, J=4. 16 Hz, 1H)、4. 5 9 (m, 2H)、
4. 8 6 (s, 1H)、5. 4 2 (d, J=4 Hz, 1H)、
6. 9 0 (s, 1H)、7. 3 2 (s, 10H)、7. 7 4 (s, 2H)

10 比較例 1

1 リットルのナス型フラスコに、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル15gを含む塩化メチレン溶液300mlを入れ、減圧下に濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけて再度濃縮し、固形物残渣を得た。

- 15 このものは、NMRスペクトルから2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステルであることが確認されたが、モノクロメーターを通したλ=1. 5418 Åの銅放射線で得られるX線粉末回折パターンを測定したところ、明確なX線粉末回折パターンを有していなかった。

比較例 2

- 20 1 リットルのナス型フラスコに、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステル約15gを含む塩化メチレン溶液300mlを入れ、減圧下に濃縮した後、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1の混合溶媒で結晶化させ、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステルの粉末結晶を得た。

- 25 この結晶について、モノクロメーターを通したλ=1. 5418 Åの銅放射線で得られる粉末X線回折パターンを測定したところ、明確なX線粉末回折パターンを有しておらず、アモルファス粉末であった。

実施例 2

比較例 1 で得られた固形物残渣18gを、塩化メチレン280mlに溶解し、

1 リットルのナス型フラスコに入れ、以下実施例1と同様に操作し、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステルの結晶9.5gを製造した。HPLCを用いて測定した結晶の純度は、96%であった。

- 5 この結晶について、モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られる粉末X線回折パターンを測定したところ、下記の格子面間隔に強いピークを有していた。

	d (格子面間隔)	相対強度 (I/I_0)
10	9.5220	1.00
	7.5703	0.37
	6.3749	0.12
	5.0635	0.49
	4.9132	0.13
15	4.7462	0.55
	4.4184	0.21
	4.3414	0.21
	4.2388	0.23
	4.0010	0.15
20	3.7921	0.06
	3.6043	0.13
	3.1907	0.07

参考例1

実施例1のTMPB結晶（純度96%）、実施例2のTMPB結晶（純度96%）、比較例1のTMPB含有固形物残渣（純度83%）及び比較例2のTMPBアモルファス粉末（純度55%）の各々10gを、試験管に入れ、密封して室温（5～35℃）で1年間保存した後、それらの純度を調べた。純度は、HPLCを用いて測定した。

その結果、実施例1のTMPB結晶の純度は96%、実施例2のTMPB結晶の純度は96%、比較例1のTMPB含有固形物残渣の純度は76%、比較例2

のTMPBアモルファス粉末の純度は48%であった。

本発明のTMPB結晶を室温で1年間保存した場合の純度低下率は、実質的に低下しておらず、1%以下であった。

参考例2（タゾバクタム白色結晶の製造）

- 5 塩化メチレン240mlの入った1リットルの四頸フラスコに2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステルを加え溶解した。これに90%酢酸水溶液120mlと過マンガン酸カリウム20gとを添加し、42℃付近にて3時間攪拌した。次いで、塩化メチレン340mlと水180mlとを加え、5℃まで冷却し、35%過酸化水素24mlを泡立ちに
- 10 注意しながら滴下した。有機層を分取し、2%重亜硫酸ナトリウム水溶液で洗浄後、水洗した。有機層を乾燥し、減圧下に塩化メチレンを留去することにより、油状物が37.4g得られた。

- 1リットルのナス型フラスコに2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1,1-ジオキシドジフェニルメチルエステルのアモルファス粉
- 15 末30gを秤とり、塩化メチレン580mlを加えて溶解した。減圧下に塩化メチレンの濃縮を行い、約420mlの塩化メチレンを留去した時点で、400mlのメタノールを添加し、更に濃縮を続け約200mlの塩化メチレンとメタノールの混合溶剤を留去した。5℃以下で1時間攪拌することにより、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1,1-ジオキシドジフェニル
- 20 ルメチルエステルが結晶体として析出した。このものを減圧濾過、メタノール洗浄を行った後、約40℃で減圧乾燥を行うと2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1,1-ジオキシドジフェニルメチルエステルの結晶体が28.5g得られた。

- 得られた2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸1,1-ジオキシドジフェニルメチルエステル（TAZB）結晶体10gを、50～55℃に加温したm-クレゾール80mlに加え、その温度を維持しながら2時間反応させた。反応終了後、メチルイソブチルケトン240mlを加え、0～5℃に冷却した。これに水23ml、炭酸水素ナトリウム2.3gを加えて抽出した。

有機層には更に水 12 ml、炭酸水素ナトリウム 0.7 g を加えて再度抽出した。2 度の抽出で分取した水層を合わせて、メチルイソブチルケトン 18 ml で洗浄し、0～5℃に冷却し、6 規定塩酸を加えて pH=1 に調整した。析出物を濾取り、少量の冷水で洗浄し乾燥すると、タゾバクタムの白色結晶が得られた。純度 99.9%、収率 95% (TAZB 基準)

10

15

20

25

請求の範囲

1. モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線得られるX線粉末回折パターンで下記格子面間隔にピークを有することを特徴とする2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステルの結晶。

	d (格子面間隔)
	9.026 ~ 9.977
	7.192 ~ 7.949
	6.056 ~ 6.694
10	4.810 ~ 5.317
	4.662 ~ 5.153
	4.509 ~ 4.984
	4.193 ~ 4.635
	4.120 ~ 4.554
15	4.043 ~ 4.447
	3.801 ~ 4.201
	3.602 ~ 3.981
	3.421 ~ 3.781
	3.031 ~ 3.350

- 20 2. モノクロメーターを通した $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ の銅放射線で得られるX線粉末回折パターンが、下記に示すX線粉末回折パターンである請求の範囲第1項に記載の2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルエステルの結晶。

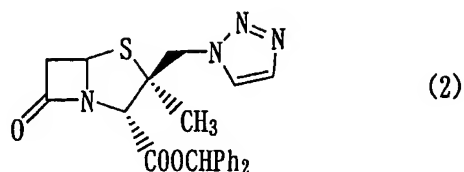
	d (格子面間隔)	相対強度 (I/I_0)
25	9.026 ~ 9.977	1.00
	7.192 ~ 7.949	0.32 ~ 0.47
	6.056 ~ 6.694	0.10 ~ 0.16
	4.810 ~ 5.317	0.46 ~ 0.55
	4.662 ~ 5.153	0.10 ~ 0.19

15

	4. 509~4. 984	0. 35~0. 65
	4. 193~4. 635	0. 20~0. 22
	4. 120~4. 554	0. 19~0. 25
	4. 043~4. 447	0. 19~0. 31
5	3. 801~4. 201	0. 13~0. 19
	3. 602~3. 981	0. 05~0. 07
	3. 421~3. 781	0. 11~0. 17
	3. 031~3. 350	0. 06~0. 09

3. 式 (2)

10



〔式中、Phは前記に同じ。〕

- 15 で表される 2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルメチルエステルを含む溶液を濃縮し、濃縮液を酢酸エステル類で希釈し、この希釈液をヘキサン類又はヘキサン類と酢酸エステル類とからなる溶媒と混合して、2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルメチルエステルを晶析させることを特徴とする 2-メチル-2-トリアゾリルメチルペナム-3-カルボン酸ジフェニルメチルメチルエステルの結晶の製造法。
- 20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06895

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D499/18, C07D499/87 // C07D499/86, A61K31/431, A61P31/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D499/00-90

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 272016 A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 June, 1988 (22.06.88), the whole document & EP 273599 A1 & JP 63-264486 A & JP 1-6283 A & JP 1-42486 A & US 4891369 A & US 4933444 A & AU 8201887 A & AU 8202087 A & DE 3778132 A & FI 875315 A & CA 1294953 A & CA 1299566 A	1-3
A	JP 8-53462 A (Otsuka Chemical Co., Ltd.), 27 February, 1996 (27.02.96), the whole document (Family: none)	1-3
A	EP 331146 A1 (Otsuka Chemical Co., Ltd.), 06 September, 1989 (06.09.89), the whole document & JP 1-224379 A & US 4925934 A	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
24 October, 2001 (24.10.01)Date of mailing of the international search report
06 November, 2001 (06.11.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/06895

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 95/12601 A1 (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 May, 1995 (11.05.95), the whole document & CA 2145078 A & AU 9480670 A1 & EP 678095 A1 & JP 8-505645 A & US 5763603 A	1-3

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/06895

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ' C07D499/18, C07D499/87 // C07D499/86, A61K31/431, A61P31/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ' C07D499/00-90

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 272016 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 22. 6月. 1988 (22. 06. 88) 文献全体 &EP 273599 A1 &JP 63-264486 A &JP 1-6283 A &JP 1-42486 A &US 4891369 A &US 4933444 A &AU 8201887 A &AU 8202087 A &DE 3778132 A &FI 875315 A &CA 1294953 A &CA 1299566 A	1-3
A	JP 8-53462 A (大塚化学株式会社) 27. 2月. 1996 (27. 02. 96) 文献全体 ファミリーなし	1-3

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 10. 01

国際調査報告の発送日

06.11.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高岡 裕美

4 P

9737

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 331146 A1 (大塚化学株式会社) 6.9月.1989 (06.09.89) 文献全体 &JP 1-224379 A &US 4925934 A	1-3
A	WO '95/12601 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 11.5月.1995 (11.05.95) 文献全体 &CA 2145078 A &AU 9480670 A1 &EP 678095 A1 &JP 8-505645 A &US 5763603 A	1-3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.